

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	平野 雅俊
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論 文 題 目			
Low high density lipoprotein cholesterol level is a significant risk factor for development of type 2 diabetes: Data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study (低 HDL コレステロール値は、2 型糖尿病発症の危険因子である: ハワイ・ロサンゼルス・広島スタディより)			
論文審査担当者			
主 査 教 授 木原 康樹			
審査委員 教 授 浅野 知一郎			
審査委員 教 授 田中 純子			
〔論文審査の要旨〕			
<p>日本人と同一の遺伝的背景を有しながら、生活習慣が急速かつ高度に欧米化した日系米人は、日本人と比較して血清 HDL コレステロール値が有意に低く、メタボリックシンドロームおよび 2 型糖尿病有病率が有意に高いことを我々はこれまでに報告してきた。低 HDL コレステロール血症はメタボリックシンドロームで通常みられる特徴であるが、HDL コレステロール値と 2 型糖尿病の関連については明らかではない。ゆえに、本研究では血清 HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症の関連を検討し、またその関連が生活習慣の影響を受けるのかについて日系米人と日本人の各々を対象に比較検討を行った。対象は、フォローアップ開始時に 75gOGTT 結果より糖尿病ではないと診断された 1133 人の日系米人(男性 487 人、女性 646 人)と 1072 人の日本人(男性 438 人、女性 634 人)であり、それぞれ平均 8.8 年間、7.0 年間のフォローアップを行った。日系米人はフォローアップ受診に 75gOGTT を施行した。日本人は尿糖陽性あるいは空腹時血糖値≥ 5.55 mmol/L、食後 1.5 時間以内の血糖値≥ 7.21 mmol/L、食後 1.5 時間~2.5 時間の血糖値≥ 6.66 mmol/L、食後 2.5 時間以上の血糖値≥ 6.10 mmol/L のとき、その数日後に空腹で再度受診して 75gOGTT を施行した。2 型糖尿病発症は全例 75gOGTT 結果によって判定した。</p>			

まずは、Cox 比例ハザードモデルを用いて血清コレステロール値が 2 型糖尿病発症の危険因子になるかどうかを解析検討した。性・年齢で調整後、血清 HDL コレステロール値 1mmol/L あたりの糖尿病発症のハザード比は、日系米人：0.292(95%信頼区間、0.186-0.458; P<0.0001)、日本人：0.551(95%信頼区間、0.375-0.88; P=0.0023)であり、性・年齢に加えて、OGTT のカテゴリーおよび BMI を調整因子に入れると、ハザード比は、日系米人：0.981(0.970-0.993; P=0.0018)、日本人：0.991(0.980-1.002; P=0.112)であった。HDL コレステロール値を 4 分位に分割し、最も低値のグループを対照群(第 1 分位)とした場合、第 2 分位、第 3 分位、第 4 分位のハザード比は、日系米人：1.0、0.587 (0.404-0.851)、0.468 (0.307-0.714)、0.358 (0.229-0.558) (P<0.0001 for trend)、日本人：1.0、0.558 (0.371-0.840)、0.620 (0.415-0.926)、0.533 (0.350-0.814) (P=0.0038 for trend)であり、さらに性・年齢に加えて、OGTT のカテゴリーおよび BMI を調整因子に入れると、日系米人：1.0、0.821 (0.560-1.204)、0.722 (0.468-1.115)、0.565 (0.355-0.898) (P=0.012 for trend)、日本人：1.0、0.601 (0.401-0.904)、0.799 (0.531-1.204)、0.818 (0.527-1.271) (P=0.936 for trend)であった。

本研究より、日系米人、日本人ともに血清 HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症との間に関連があることが判明した。性・年齢調整後の傾向分析では、日系米人、日本人ともに HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症に有意な関連があったが、OGTT カテゴリーと BMI を調整因子に加えると、日系米人でのみ有意な関連があった。また、日本人と比較して日系米人では HDL コレステロール値が低値であり、しかもより強い関連が認められたことから、HDL コレステロールは 2 型糖尿病発症に対して抑制的に作用するが、その効果は HDL コレステロール値が低いほど影響が強まることが示唆された。HDL はストレス誘発性膵β細胞アポトーシスを抑制し、膵ランゲルハンス島の炎症を抑制する機能を有するとの報告や、骨格筋において AMPK 活性化を介するブドウ糖取り込みに関わるとの報告があることから、HDL と耐糖能の関連が示されたと推察される。以上のことから、日系米人、日本人ともに、血清 HDL コレステロール低下は 2 型糖尿病発症と関連すると考えた。HDL は心血管疾患を抑制する作用のみならず、2 型糖尿病発症を抑制する作用をも有することが示唆された。ただし、日系米人と日本人では血清 HDL コレステロール値と 2 型糖尿病発症の関連がやや異なっており、HDL コレステロールが糖代謝に与える影響は生活習慣によって修飾される可能性がある。

以上の結果から、本論文は低 HDL コレステロール値が 2 型糖尿病発症に関与することを示し、HDL の新たな意義について示唆を与える論文といえる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。